
УДК 612
ББК 28.903
А 69

Анохина Е.Н.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

1082G/A, 819C/T, 592C/A полиморфизмы промоторного региона гена интерлейкина-10 и их ассоциация со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов
(Рецензирована)

Аннотация

Проанализированы данные международных исследований по распределению наиболее изученных -1082G/A, -819C/T, -592C/A полиморфизмов промоторного региона гена IL-10 при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов. Выявленная у жительниц Республики Адыгея ассоциированность полиморфных вариантов гена основного противовоспалительного цитокина IL-10, подтверждается аналогичными результатами в мировых популяциях.

Ключевые слова: полиморфизмы гена IL-10, гаплотипы, ассоциированность со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов.

Anokhina E.N.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Mai-kop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

1082G/A, 819C/T, 592C/A of polymorphisms in the interleukin-10 of the pro-motor region and their association with the malignant new growths of female reproductive organs

Abstract

An analysis is made of data of the international researches on distribution of the most studied -1082G/A, -819C/T, -592C/A of polymorphisms in the IL-10 gene of the promotor region at malignant new growths of female reproductive organs. Association of polymorphic gene variants of the main anti-inflammatory IL-10 cytokine revealed at women of the Adyghea Republic is confirmed by similar results in world populations.

Keywords: polymorphisms of IL-10 gene, haplotypes, association with malignant new growths of female reproductive organs.

В структуре общей заболеваемости и смертности населения стран мира злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из ведущих мест. К нозологиям с многолетней тенденцией к росту относят неоплазии молочной железы и женских репродуктивных органов: матки, шейки матки и яичников. В России более 30% от всех ЗНО приходится на репродуктивную систему [1]. Среди многочисленных факторов, вызывающих злокачественную трансформацию клеток, особая роль отводится эндогенным биорегуляторам и, в частности, медиаторам иммунной системы про- и противовоспалительным цитокинам, вовлеченным в системный воспалительный процесс [2]. В многочисленных работах исследовано участие в канцерогенезе преимущественно провоспалительных цитокинов. Иммунопатогенетическая роль противовоспалительных цитокинов изучена в меньшей степени [3].

Один из наиболее важных противовоспалительных цитокинов IL-10 – плеiotропный цитокин, ключевой регулятор иммунного ответа. IL-10 вырабатывается Th2-клетками, моноцитами, цитотоксическими Т-клетками, продуцируется не только разными популяциями иммунокомпетентных клеток, но и опухолевыми тканями [4].

IL-10 способен ингибировать синтез цитокинов (cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF), подавлять экспрессию молекул МНС II класса, пролиферацию Т-клеток, развитие гиперчувствительности замедленного типа, проявляет опухоль-стимулирующие и опухоль-ингибирующие свойства. Индуцированные в экспериментах *in vivo* IL-10 опухоли у трансгенных мышей более агрессивны, а введение лимфоцитов от этих мышей способствует ускорению роста опухоли. Различные опухолевые линии способны продуцировать IL-10, подавляющий Т-клеточный иммунный ответ, активность Т-лимфоцитов, снижение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса. Предполагается, что эти эффекты IL-10 обусловлены состоянием иммунокомпетентных клеток и, в частности, антигенпрезентирующей способностью дендритных клеток стимулировать опухолевый рост [5].

Ряд авторов объясняют противоположные эффекты IL-10 полиморфизмами его гена, регулирующими уровень его продукции (гипо- или оверэкспрессия) или структурные изменения соответствующих белковых продуктов с различной активностью [3]. Однонуклеотидные замены в геномной ДНК (Single nucleotide polymorphisms – SNP) в специфических генах-кандидатах влияют на экспрессию и активность кодируемых белков и приводят к развитию солидных новообразований, в том числе рака молочной железы (РМЖ) [6]. По данным Turner D. et al. (1997) и Gibson A. et al. (2001) SNP в промоторной области гена IL-10 воздействуют на экспрессию гена и, следовательно, играют определенную роль в патогенезе и клиническом течении РМЖ [4, 7].

Ген IL-10 локализован на 1-ой хромосоме 1q31-1q32 и состоит из пяти экзонов и четырех интронов [8]. Сообщается, что несколько важных полиморфных сайтов в гене IL-10, в том числе три в области промотора (-1082G/A, -819C/T, -592C/A), могут влиять на транскрипцию мРНК и экспрессию IL-10 *in vitro* [9].

В международных базах данных за последние пять лет в 155 работах отмечена ассоциация основных полиморфизмов промоторного региона гена IL-10 (-1082G/A, -819C/T, -592C/A) с развитием злокачественных новообразований, в 10 из них – с РМЖ и раком шейки матки (РШМ) [10-11]. В некоторых исследованиях показано участие IL-10 в патогенезе, прогнозе течения рака молочной железы и шейки матки, однако еще не идентифицированы определенные полиморфизмы IL-10, как маркеры, ассоциированные у разных народов с новообразованиями женских репродуктивных органов [12]. В таблице 1 представлены данные (статистически не всегда значимые) по распределению и возможной ассоциации трех полиморфизмов гена IL-10 с ЗНО женских репродуктивных органов у разных этнических групп [10-11]. В России исследования по ассоциации полиморфизмов гена IL-10 со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов единичны.

Из всех полиморфных вариантов IL-10 наиболее изучена роль -1082G/A полиморфизма в патогенезе РМЖ и РШМ у азиатских народов. Так, у японских женщин с РШМ повышенная частота G аллели достоверно отличалась от группы контроля ($p=0,001$) [13]. Для жительниц Китая в общей выборке значимых различий не найдено [14], но по результатам Kong F. et al. (2010) высокие частоты генотипа 1082AA и АТА гаплотипа (-1082A/-819T/-592A) связаны с вовлеченностью лимфатических узлов (соответственно $p=0,041$ и $p=0,022$) и увеличением размера опухоли (соответственно $p=0,039$ и $p=0,028$) [15].

По результатам Abdolrahim-Zadeh H. et al. (2005) полиморфизмы в промоторной зоне IL-10 не могут рассматриваться как фактор риска развития РМЖ у иранских женщин. Достоверные различия найдены для 1082AA генотипа и АСС/АТА гаплотипа среди больных РМЖ с положительным прогестерон-рецепторным статусом (соответственно $p=0,03$ и $p=0,02$) [16].

Таблица 1

Этногеографическое распределение полиморфизмов промоторного региона гена IL-10 при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов

Авторы	Год	Страна	Локал.	Поли-морфизм	Генотипы, аллели, гаплотипы, <i>p</i>
Stanczuk G. et al.	2001	Зимбабве	РШМ	-1082G/A	1082G>A, <i>p</i> =0,001
Roh J. et al.	2002	Корея	РШМ	-1082G/A, -819C/T, -592C/A	ATA/ACC, <i>p</i> >0,05
Giordani L. et al.	2003	Италия	РМЖ	-1082G/A	A1082A/ G1082G, <i>p</i> =0,046
Smith K. et al.	2004	Велико-британия	РМЖ	-1082G/A	G1082/ 1082A, <i>p</i> >0,05
Langsenlehner U. et al.	2005	Австрия	РМЖ	-592C/A	A592A/ C592C, <i>p</i> =0,038
Abdolrahim-Zadeh H. et al.	2005	Иран	РМЖ	-1082G/A, -819C/T, -592C/A	G1082/ 1082A, <i>p</i> =0,750 C819/ 819T, <i>p</i> =0,430 C592/ 592A, <i>p</i> =0,520 ATA/ACC, <i>p</i> =0,090
Onay V. et al.	2006	Канада	РМЖ	-1082G/A	G1082/ 1082A, <i>p</i> >0,05
Gonullu G. et al.	2007	Турция	РМЖ	-1082G/A, -819C/T, -592C/A	ATA/ACC, <i>p</i> =0,026
Ivansson E. et al.	2007	Швеция	РШМ	-592C/A	C592 / 592A, <i>p</i> =0,925
Singh H. et al.	2009	Индия	РШМ	-819C/T	C819/819T, <i>p</i> =0,069
Kong F. et al.	2010	Китай	РМЖ	-1082G/A, -819C/T, -592C/A	G1082/1082A, <i>p</i> =0,374 C819/ 819T, <i>p</i> =0,315 C592/ 592A, <i>p</i> =0,315 ATA/ACC, <i>p</i> =0,603
Matsumoto K. et al.	2010	Япония	РШМ	-1082G/A	1082G>A, <i>p</i> =0,001
Gerger A. et al.	2010	Австрия	РМЖ	-592C/A	592C>A, <i>p</i> =0,018
Благодатских А.Е. и др.	2011	Россия	РМЖ	-592C/A	A592A / C592C, <i>p</i> ≤0,05
Wang Q. et al.	2011	Китай	РШМ	-1082G/A	G1082/ 1082A, <i>p</i> >0,05
He J.-R. et al.	2012	Китай	РМЖ	-819C/T	T819C / C819C, <i>p</i> ≤0,05
Barbisan G. et al.	2012	Аргентина	РШМ	-1082G/A	A1082A/ G1082G, <i>p</i> >0,05

Европейскими авторами исследована роль -1082G/A и -592C/A полиморфных вариантов гена IL-10. Достоверные различия для женщин с РМЖ найдены в Италии, Австрии и России [17-20]. Благодатских А.Е. и др. (2011) указывает на генотип -592AA как фактор риска возникновения РМЖ, ассоциированный с низкой экспрессией прогестероновых рецепторов и генотип -592CC – с высокой вероятностью лимфогенного метастазирования [20].

Таким образом, по данным мета-анализа положительные ассоциации между частотами аллелей, генотипов или гаплотипов промоторного региона гена IL-10 и предрасположенности к злокачественным новообразованиям женских репродуктивных органов отмечены в 8 из 17 исследований (табл. 1). Результаты опубликованных работ пока еще носят противоречивый характер. Универсальные маркеры ЗНО не выявлены,

т.к. одни и те же полиморфные варианты у разных народов могут играть как протективную, так и негативную роль в канцерогенезе. Поэтому представляется целесообразным популяционное исследование частотного распределения полиморфизмов генов цитокинов в регионах среди разных контингентов населения для выявления специфических полиморфных вариантов, ассоциированных со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов.

В экспериментальных работах, проведенных в Республике Адыгея на базе иммуногенетической лаборатории Адыгейского государственного университета (г. Майкоп), исследовано распределение -1082G/A, -819C/T, -592C/A полиморфизмов гена IL-10 среди здорового контингента и больных со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов: рака молочной железы, тела и шейки матки в этнических группах русских и адыгов.

По трем исследованным полиморфизмам гена IL-10 обнаружены разные маркеры, ассоциированные со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов у адыгов и русских. С раком молочной железы достоверно ассоциированы у этнических адыгов и русских соответственно -592A аллель ($p=0,042$) и -819T аллель ($p=0,046$) гена IL-10. Аналогичные данные получены He J.-R. et al. (2012) для китайских женщин с РМЖ [21].

Для прогноза опухолевой прогрессии, течения и исхода заболеваний проанализировано распределение частот генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам гена IL-10 в группах больных с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы и без таковых. Нами получены достоверные данные ($p=0,05$) о прогностически неблагоприятной роли -819T аллели при опухолевой прогрессии у женщин с неоплазиями молочной железы, тела и шейки матки, тогда как -1082G аллель в большей степени ($p=0,03$) ассоциирована с гистотипом низкодифференцированной аденокарциномы.

Экспериментально определены варианты гаплотипов по 592, 819, 1082 позициям промоторного региона IL-10 (ATA или GCA), которые ассоциированы с риском развития рака молочной железы у жительниц Республики Адыгея.

Резюме

Наиболее изученные для мировых популяций -1082G/A, -819C/T, -592C/A полиморфизмы промоторного региона гена основного противовоспалительного интерлейкина IL-10 у жительниц Республики Адыгея ассоциированы со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов в этнических группах: -592A аллель ($p=0,042$) у адыгов и -819T аллель у русских женщин ($p=0,046$). С опухолевой прогрессией при вовлечении регионарных лимфоузлов независимо от этнической принадлежности с РМЖ ассоциирована -819T аллель, а с прогностически неблагоприятным гистотипом низкодифференцированной аденокарциномой -1082G аллель гена IL-10.

Примечания:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
2. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy / S. Fujii [et al.] // Immunol. Rev. 2004. Vol. 202. P. 275-293.

References:

1. The state of oncological help to the population of Russia in 2011 / ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: FGBU «MNIIOI of P.A. Herzen» of the Ministry of Health and Social Development of the Russia, 2012. 240 pp.
2. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy / S. Fujii [et al.] // Immunol. Rev. 2004. Vol. 202. P. 275-293.

-
3. The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle / S. Mocellin [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. 2004. Vol. 15. P. 61-76.
 4. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene Promoter / D. Turner [et al.] // Eur. J. Immunogenet. 1997. Vol. 24. P. 1-8.
 5. Кетлинский С.А. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
 6. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility / M. de Jong [et al.] // J. Med. Genet. 2002. Vol. 39. P. 225-242.
 7. Gibson A. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus / A. Gibson [et al.] // J. Immunol. 2001. Vol. 166. P. 3915-3922.
 8. Eskdale J. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5'flanking sequence / J. Eskdale [et al.] // Immunogenetics. 1997. Vol. 46. P. 120-128.
 9. Influence of genetic polymorphisms on interleukin-10 mRNA expression and psoriasis susceptibility / K. Kingo. [et al.] // J. Dermatol. Sci. 2005. Vol. 37. P. 111-113.
 10. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
 11. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 12. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis / W. Howell [et al.] // J. Nutr. 2007. Vol. 137. P. 194-199.
 13. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women / K. Matsumoto [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. 2010. Vol. 40 (11). P. 1113-1116.
 14. Wang Q. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population / Q. Wang [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 158 (2). P. 330-333.
 15. Kong F. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with breast cancer in a Chinese population / F. Kong [et al.] // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2010. Vol. 29 (72). P. 1-7.
 16. Interleukin-10 promoter polymorphisms and breast cancer risk in Iranian women / H. Abdollahim-Zadeh [et al.] // Iranian Journal of Immunology. 2005. Vol. 2 (3). P. 158-165.
 17. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α genes / L. Giordani [et al.] // Clinical Chemistry. 2003. Vol. 49 (10). P. 1664-1668.
 3. The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle / S. Mocellin [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. 2004. Vol. 15. P. 61-76.
 4. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene Promoter / D. Turner [et al.] // Eur. J. Immunogenet. 1997. Vol. 24. P. 1-8.
 5. Ketlinskiy S.A. Cytokines. SPb.: Foliant, 2008. 552 pp.
 6. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility / M. de Jong [et al.] // J. Med. Genet. 2002. Vol. 39. P. 225-242.
 7. Gibson A. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus / A. Gibson [et al.] // J. Immunol. 2001. Vol. 166. P. 3915-3922.
 8. Eskdale J. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5'flanking sequence / J. Eskdale [et al.] // Immunogenetics. 1997. Vol. 46. P. 120-128.
 9. Influence of genetic polymorphisms on interleukin-10 mRNA expression and psoriasis susceptibility / K. Kingo. [et al.] // J. Dermatol. Sci. 2005. Vol. 37. P. 111-113.
 10. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
 11. [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 12. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis / W. Howell [et al.] // J. Nutr. 2007. Vol. 137. P. 194-199.
 13. Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women / K. Matsumoto [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. 2010. Vol. 40 (11). P. 1113-1116.
 14. Wang Q. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population / Q. Wang [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 158 (2). P. 330-333.
 15. Kong F. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with breast cancer in a Chinese population / F. Kong [et al.] // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2010. Vol. 29 (72). P. 1-7.
 16. Interleukin-10 promoter polymorphisms and breast cancer risk in Iranian women / H. Abdollahim-Zadeh [et al.] // Iranian Journal of Immunology. 2005. Vol. 2 (3). P. 158-165.
 17. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α genes / L. Giordani [et al.] // Clinical Chemistry. 2003. Vol. 49 (10). P. 1664-1668.

-
- 1667.
18. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk / U. Langsenlehner [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 90 (2). P. 113-115.
19. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis / A. Gerger [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 119. P. 701-705.
20. Функциональный полиморфизм гена ИЛ-10 при раке молочной железы / А.Е. Благодатских [и др.] // *Вестник Новосибирского государственного университета.* 2011. № 9 (4). С. 161-166.
21. Joint effects of Epstein-Barr virus and polymorphisms in Interleukin-10 and Interferon- γ on breast cancer risk / J.-R. He [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* 2012. Vol. 205. P. 64-71.
- 1667.
18. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk / U. Langsenlehner [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 90 (2). P. 113-115.
19. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis / A. Gerger [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 119. P. 701-705.
20. Functional polymorphism of IL-10 gene when having the mammary gland cancer / A.E. Blagodatskikh [etc.] // *The Bulletin of Novosibirsk State University.* 2011. No. 9 (4). P. 161-166.
21. Joint effects of Epstein-Barr virus and polymorphisms in Interleukin-10 and Interferon- γ on breast cancer risk / J.-R. He [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* 2012. Vol. 205. P. 64-71.